

3/17

**FR 4430**  
**SCIENCE UNION & FRENCH SOCIETY FOR MEDICAL RESEARCH**  
**MEDICINES WITH A BASE OF ANTIBIOTICS & LACTIC BACILLI**

The present invention with the objective of making among new medications, the combinations of antibiotics and lactic bacilli, administrable orally for the treatment of infectious diseases.

It is well known that the therapies with antibiotics, presently orally administrated are inconvenient as they destroy microbial flora normally present in the gastro intestinal tract, indispensable for the normal functioning of the digestive system. The disorders that result through this are sometimes very serious. To avoid these awful disorders, one can administer for illnesses, lactic ferments or yeasts, but everyday in separate doses. In these conditions, the ferment cannot be resistant to the present antibiotic and can be destroyed by the antibiotic in intestine.

The new combination, is invented object realizes for the first time, a medication with an antibiotic base devoid of the aforementioned inconveniences; in association with an antibiotic under a similar pharmaceutical form of lactic bacilli rendered resistant to the antibiotic with which they are combined. At the same time, the antibiotic maintains its bacteriostatic & bactericidal action against pathogenic germs which cause infectious illnesses, for the treatment of which the antibiotic is selected.

These two essential qualities of the new combination have been working in evidence, in one part by bacteriological examination in vitro and through dosages of the antibiotic in the serum of patients treated; in the other part, by the verification of the number of lactic bacilli surviving after prolonged periods of contact with the antibiotic.

One can utilize different lactic ferments rendered antibiotic resistant, preferably lyophilized, presented in the form of a powder, titrated with a minimum of  $10^3$  living germs /gm. The verification of the number of germs living at the outset is achieved either on milk cream, or in a mixture of bean soup by the method of successive dilutions.

BEST AVAILABLE COPY

4/17

In addition, in the mixture of a culture containing, billion lactobacillus acidophilus, when increasing the dose of tetracycline base, it is reported that the germ develops normally in a mixture containing 100  $\gamma/\text{cm}^2$  of tetracycline & it must reach an antibiotic concentration of 2500  $\gamma/\text{cm}^2$  for being able to report a bacteristatic action against lactic bacilli, but the subcultures obtained in the mixture without antibiotic redevelop normally and hence do not have a bactericidal effect, as would be expected if the concentration was raised.

The toxicity of the combination according to the corresponding infection of this antibiotic used with lactic bacilli is practically negligible. As it is, the LD 50 of the combination of tetracycline - acidophilus bacillus in proportion of 1:2, in mice is greater than 3000 mg/kg, when administered orally.

The medicinal object of invention can be utilized in human therapeutics under all pharmaceutical forms appropriate for oral administration, for example, tablets, sachets, capsules, granules etc with the usual pharmaceutical excipients and aromatisers meant for masking the bitter taste of antibiotics.

In title of examples not at all limited, we give here below the composition & the mode of preparation of the new combination:

Eg.

**Granulated :**

Tetracycline base 0.250 g

Lactobacillus acidophilus lyophilised ( 1 bn germs / gm 0.500g)

Aromatic banana power	0.200 gm
Aromatic vanilla power	0.050 gm
Sodium cyclamate	0.040 gm
Semolina sugar	3.960 gm

Hence a total of 5 gm of granules prepared by the usual technique (moistening in water, filtration, passage through a grill, drying, dehydration) for all the constituents, except the lactic bacilli. Lastly, the lactobacillus acidophilus lyophilized, is left in the form of powder for support of lactose.

BEST AVAILABLE COPY

## BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 13.522

N° 4.430 M

Classification internationale :

A 61 k

2/17

Médicaments à base d'antibiotiques et de bacilles lactiques. (Invention : Tran Van Ai.)  
SCIENCE UNION ET C<sup>ie</sup>, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE résidant  
en France (Hauts-de-Seine).

Demandé le 16 avril 1965, à 9<sup>h</sup> 31<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 19 septembre 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 43 du 24 octobre 1966.)

La présente invention a pour objet, à titre de nouveaux médicaments, les associations des antibiotiques et des bacilles lactiques administrables par voie buccale pour le traitement des maladies infectieuses.

Il est bien connu que la thérapeutique par les antibiotiques administrés par voie buccale présente l'inconvénient de détruire la flore microbienne physiologique du tractus gastro intestinal indispensable pour le fonctionnement normal de l'appareil digestif. Les accidents qui en résultent sont parfois très graves. Pour parer à ces accidents redoutables, on peut administrer aux malades des ferments lactiques ou des levures, mais toujours en prise séparée. Dans ces conditions, le ferment peut ne pas être résistant à l'antibiotique présent et peut être à son tour détruit par l'antibiotique dans l'intestin.

La nouvelle association, objet de l'invention, réalise pour la première fois un médicament à base d'antibiotique dépourvu des inconvénients de ces derniers, en associant à l'antibiotique sous une même forme pharmaceutique des bacilles lactiques rendus résistants à l'antibiotique auquel ils sont associés. En même temps, l'antibiotique garde tout son pouvoir bactériostatique et bactéricide envers les germes pathogènes en cause dans les maladies infectieuses pour le traitement desquelles il a été choisi.

Ces deux qualités essentielles de la nouvelle association ont été mises en évidence, d'une part par des examens bactériologiques *in vitro* et par des dosages de l'antibiotique dans le serum des malades traités, d'autre part par la vérification du nombre des bacilles lactiques survivant après des périodes prolongées de mise en contact avec l'antibiotique.

On peut utiliser différents ferments lactiques rendus antibio-résistants, de préférence lyophilisés, présentés sous forme de poudre titrant au minimum 10<sup>8</sup> germes vivants au gramme. La vérification du nombre des germes vivants au départ est effectuée soit sur lait écrémé, soit sur milieu au bouillon de haricots par la méthode des dilutions successives.

En ajoutant au milieu de culture contenant 1 milliard de *Lactobacillus acidophilus* des doses crois-

santes de tétracycline base, on constate que le germe se développe normalement dans un milieu contenant 100  $\gamma$ /cm<sup>3</sup> de tétracycline et il faut atteindre une concentration d'antibiotique de 2 500  $\gamma$ /cm<sup>3</sup> pour pouvoir constater une action bactériostatique vis-à-vis du bacille lactique, mais les subcultures obtenues sur milieu sans antibiotique se redéveloppent ensuite normalement et il n'y a donc pas d'effet bactéricide, même à une concentration aussi élevée.

La toxicité de l'association selon l'invention correspond à celle de l'antibiotique utilisé, celle des bacilles lactiques étant pratiquement négligeable. Ainsi la DL<sub>50</sub> de l'association tétracycline-bacillus acidophilus en proportion de 1 : 2, déterminée chez la souris par voie orale est de > 3 000 mg/kg.

Le médicament objet de l'invention peut être utilisé en thérapeutique humaine sous toutes les formes pharmaceutiques appropriées pour l'administration par voie buccale, comme par exemple comprimés, gélules, capsules, granulés, etc., avec des excipients pharmaceutiques usuels et des édulcorants et aromatisants destinés à masquer le goût amer des antibiotiques.

À titre d'exemples nullement limitatifs, nous donnons, ci-dessous la composition et le mode de préparation de la nouvelle association :

*Exemple 1.*

Granulé :

Tétracycline base, 0,250 g ;

*Lactobacillus acidophilus* lyophilisé (1 milliard de germes/g, 0,500 g ;

Arôme banane poudre, 0,200 g ;

Arôme vanille poudre, 0,050 g ;

Cyclamate de sodium, 0,040 g ;

Sucre semoule, 3,960 g ;

soit au total 5 g de granulés préparés par la technique habituelle (mouillage à l'eau, trituration, passage à travers une grille, séchage, démassage) pour tous les constituants, sauf les bacilles lactiques. Ce dernier, le *Lactobacillus acidophilus* lyophilisé, est laissé sous forme de poudre sur support de lactose